

**Unimed**



Central de Serviços  
Auxiliares - RS

**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumário das Evidências e Recomendações para Uso  
de Translucência Nucal no Rastreamento de  
Trissomias no Período Pré-Natal**

**Porto Alegre, Março de 2008**

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

### Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado ([mvargasfurtado@gmail.com](mailto:mvargasfurtado@gmail.com)),

Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

### Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

### Médico Consultor Especialista

Profa. Jaqueline Neves Lubianca

### Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli ([pagnon@terra.com.br](mailto:pagnon@terra.com.br))

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Fevereiro-08**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas

### **Março-08**

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação

### **Abril-08**

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão

### **Abril-08**

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

### **Abril-08**

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para Médicos Auditores e Cooperados.

### **Mai-08**

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores

### **Mai-08**

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso translucência nugal para rastreamento de trissomias no período pré-natal elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discute-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

<b>Níveis de Evidência:</b>	
A	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas
B	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados.
C	Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

## 1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Durante o primeiro trimestre da gestação, uma pequena quantidade de fluido fica coletado na parte posterior do pescoço do feto, entre o tecido subcutâneo e a pele que recobre a nuca. Este edema é visível por ultra-sonografia como um espaço hipocogênico, sendo chamado de translucência nucal. Nas últimas duas décadas, estudos têm demonstrado uma relação entre o aumento da espessura da área de translucência nucal e diversas anomalias fetais, passando a ser utilizado como teste de rastreamento pré-natal, principalmente de anomalias cromossômicas <sup>1</sup>.

Existem diversas hipóteses para explicar a fisiopatologia do aumento da TN, sendo pouco provável que apenas uma seja responsável por este sinal. Etiologias possíveis incluem insuficiência cardíaca secundária a malformação estrutural, anormalidades na matriz extracelular, desenvolvimento anormal ou retardado do sistema linfático, falha de drenagem linfática devido a movimentos fetais prejudicados por doenças neuromusculares, anemia e hipoproteinemia fetais <sup>2</sup>.

A idade gestacional ótima para medir a TN é entre 11 semanas e 13 semanas e 6 dias, na qual é alcançada taxa de sucesso da mensuração de 98% a 100%. Quando realizada em 14 semanas a taxa de sucesso cai para 90%. O feto deve possuir tamanho mínimo de 45 mm e no máximo 84 mm. Apenas a cabeça e a porção superior do tórax devem ser incluídas na imagem para a medida da TN, que é realizada a partir de um corte sagital da imagem do feto em posição neutra. A hiperextensão do pescoço do feto pode aumentar a medida de TN artificialmente em 0,6 mm e a flexão pode reduzir em 0,4 mm <sup>1</sup>.

A TN pode ser mensurada com sucesso com ultra-sonografia transabdominal em 95% dos casos, no restante, a ultrassonografia transvaginal deve ser realizada. Os resultados obtidos por estes dois métodos são similares. Durante o exame mais de uma medida deve ser realizada, sendo o valor máximo utilizado para estratificar o risco <sup>1</sup>.

A espessura da TN aumenta com o tamanho fetal, portanto é essencial ter certeza da idade gestacional e do tamanho do feto. Em um estudo envolvendo mais de 96 mil mulheres grávidas, a mediana e o percentil 95 para fetos de 45 mm foi de 1,2 mm e 2,1 mm, respectivamente, e para fetos de 84 mm foi de 1,9 mm e 2,7 mm, respectivamente. O percentil 99 não variou com o tamanho fetal e foi de aproximadamente 3,5mm <sup>3</sup>.

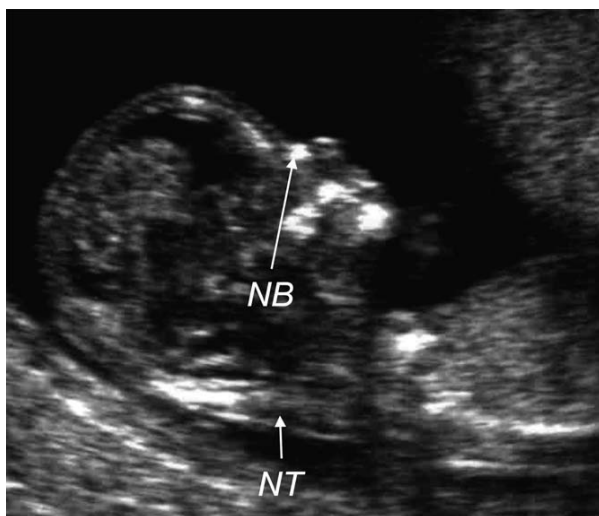


Figura 1. Feto com espessura da translucência nucal (NT) normal. O que é a NB???



Figura 2. Feto com espessura da TN aumentada.

## 2. CONDIÇÃO CLÍNICA

As trissomias são patologias onde o embrião recebe três cópias de cromossomos ao invés de duas. A mais comum é a trissomia do par 21, também conhecida como Síndrome de Down, que afeta 1 em até 700 bebês, dependendo da idade materna. A severidade da doença varia entre os indivíduos afetados, mas geralmente está associada a alterações cognitivas, defeitos cardíacos, anormalidades gastrointestinais e musculoesqueléticas, visão e audição prejudicadas e problemas de tireóide.

O risco para a maioria das anomalias cromossômicas aumenta com idade materna avançada e diminui ao longo da gestação, pois fetos com anomalias cromossômicas resultam em mais abortamentos espontâneos do que fetos normais <sup>4</sup>.

## 3. DIAGNÓSTICO ATUAL E ALTERNATIVAS

O diagnóstico pré-natal de anomalias cromossômicas é realizado por amniocentese com 16 semanas de gestação ou por biópsia de vilos coriônicos com 11 semanas de gestação. Estes dois procedimentos diagnósticos estão relacionados com risco de perda gestacional de aproximadamente 0,5 % a 1%. Conseqüentemente, testes invasivos são oferecidos a gestantes consideradas com alto risco de ter um feto com anomalias cromossômicas, para as quais o risco de possuir um feto com anomalias supera ou se aproxima dos riscos do procedimento <sup>2,4</sup>.

O método tradicional de rastreamento é a idade materna, que foi utilizada até a década de 1980 como único preditor de risco de anomalias fetais, sendo indicado testes invasivos para mulheres com mais de 35-40 anos. Entretanto, a idade materna tem uma sensibilidade de apenas 30% para identificar fetos com síndrome de Down <sup>4,5</sup>.

Existe atualmente extensa evidência de que exames de ultra-sonografia combinados com marcadores séricos maternos, realizados no primeiro e segundo trimestres de gestação, podem identificar mais de 95% dos fetos com anomalias cromossômicas maiores <sup>5</sup>.

As evidências quanto à sensibilidade da TN no rastreamento pré-natal de anomalias cromossômicas serão descritas a seguir.

## 4. RECOMENDAÇÃO QUANTO AO USO DE TRANSLUCÊNCIA NUCAL PARA RASTREAMENTO DE TRISSOMIAS NO PERÍODO PRÉ-NATAL

### 4.1 Objetivo

Determinar se há evidências que suportem o emprego de translucência nucal como exame de rastreamento de trissomias no período pré-natal.

## **4.2 Resultados**

### **4.2.1 Avaliações de tecnologias em saúde, revisões sistemáticas e recomendações nacionais e internacionais.**

- CADTH (Canadá – Governo Federal): Revisão publicada em junho de 2007: Medida da translucência nucal no primeiro trimestre da gestação para rastreamento de Síndrome de Down.
- NICE (NHS – Inglaterra): Recomendação publicada em outubro de 2003: Cuidados no pré-natal.
- NGC (Dept of Health – Estados Unidos): Recomendação publicada em janeiro de 2007: Rastreamento de anomalias cromossômicas fetais.
- Diretrizes nacionais e internacionais:
  - Diretriz da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO): não foi encontrada diretriz.
  - Guidelines da Sociedade Canadense de Obstetrícia e Ginecologia em conjunto com a Academia Canadense de Geneticistas: publicado em fevereiro de 2007: Rastreamento pré-natal de aneuploidias fetais.
  - Guidelines da Academia Americana de Genética Médica: publicado em janeiro de 2008: Diagnóstico e rastreamento no primeiro trimestre de aneuploidia fetal.
- UNIMEDs: não foi encontrada recomendação

### **Sínteses das recomendações encontradas:**

A Diretriz da Sociedade Canadense de Obstetrícia e Ginecologia (2007)<sup>5</sup> em conjunto com a Academia Canadense de Geneticistas sobre rastreamento pré-natal de aneuploidias fetais recomenda que deve ser oferecido teste pré-natal de rastreamento para as aneuploidias mais comuns e clinicamente significativas, em conjunto com a ecografia realizada no segundo trimestre para avaliação de crescimento fetal e malformações congênitas, para todas mulheres grávidas, independentemente da idade. O uso apenas da idade materna é insuficiente como rastreamento pré-natal de aneuploidias e deve ser removido como indicação para realização de testes invasivos. Segundo esta Diretriz, a amniocentese e a biópsia de vilos não deve ser realizada sem o resultado prévio de outros exames de rastreamento, com exceção de mulheres com mais de 40 anos. Qualquer exame de rastreamento deve ter uma taxa de detecção de 75% e não mais do que 5% de resultados falso-positivos para síndrome de Down. A translucência nucal deve ser realizada por um ultrassonografista treinado em um serviço de qualidade acreditada e só deve ser realizada em conjunto com marcadores séricos maternos, com exceção de mulheres com gestação múltipla.

A Diretriz da Academia Americana de Genética Médica (2008)<sup>6</sup> sobre diagnóstico e rastreamento de aneuploidia fetal recomenda que o uso da translucência nucal avaliada no primeiro trimestre, em conjunto com dosagem sérica materna de proteína A plasmática associada à gestação (PAPP-A) e beta gonadotrofina coriônica humana livre ( $\beta$ -hCG) é uma abordagem de rastreamento aceitável e custo efetiva para mulheres com menos de 14 semanas de gestação. Para mulheres que não desejam saber qualquer informação sobre o status do feto, nenhum exame diagnóstico ou de rastreamento é necessário. Além disto, é importante citar que os níveis dos marcadores bioquímicos variam ao longo da gestação, sendo indispensável o diagnóstico preciso da idade gestacional no momento da realização do teste. A idade gestacional adequada para estes testes (TN e marcadores bioquímicos) é de 11 semanas.

Em 2007, a CADTH<sup>4</sup> realizou revisão da literatura sobre o uso da translucência nucal para rastreamento de síndrome de Down no primeiro trimestre da gestação. A TN é utilizada como parte do que é denominado “teste combinado”, que inclui, além da TN, dois marcadores séricos maternos:  $\beta$ -hCG e a PAPP-A. O “teste combinado” tem capacidade de detectar 84% dos fetos com trissomias, com taxa de falso-positivos de aproximadamente 5%. Em comparação com testes realizados no segundo trimestre, que incluem dosagem sérica materna de alfa-fetoproteína (AFP), estradiol não conjugado (E3) e hormônio inibina A, o “teste combinado” tem taxas de detecção superiores (16% a 25%), com a vantagem de ser realizado mais precocemente. Os autores enfatizam que a acurácia da medida da TN é afetada pela posição fetal, pelo tipo de *software* utilizado, pela técnica de mensuração e pela experiência do ultrassonografista.

A recomendação da NGC (2007)<sup>7</sup> enfatiza que o uso de TN em conjunto com a medida de marcadores séricos maternos é um método de rastreamento efetivo para Síndrome de Down na população em geral. Esta estratégia resulta em maiores taxas de detecção de síndrome de Down quando comparada a técnicas de rastreamento de segundo trimestre, com as mesmas taxas de falsos positivos. Além disto, a medida apenas da TN é menos efetiva no rastreamento no primeiro trimestre do que o teste combinado (TN e marcadores séricos maternos). Vários aspectos são fundamentais para obtenção de medida de TN adequada para estimar o risco de síndrome de Down: (1) treinamento específico e padrão, (2) utilização de equipamento apropriado e (3) avaliação de qualidade continuada. A realização de TN deve ser limitada a centros e profissionais que se enquadram nestes critérios.

A recomendação da NHS (2003)<sup>8</sup> sugere que deve ser oferecida à gestante um teste de rastreamento para Síndrome de Down que forneça uma taxa de detecção superior a 75% e taxa de falso positivo inferior a 3%. O risco deve ser ajustado para idade e baseado em um ponto de corte de 1:250. Os seguintes testes se enquadram neste critério: teste combinado (TN, hCG e PAPP-A) realizado em 11 a 14 semanas de gestação e o teste quádruplo (hCG, AFP, E3, inibina A) realizado em 14 a 20 semanas de gestação. O direito da mulher em aceitar ou negar fazer o teste deve ser esclarecido.

#### **4.2.2 Revisões sistemáticas**

Nicolaides K.H.<sup>2</sup> publicou em março de 2004 uma revisão sistemática que incluiu estudos prospectivos, publicados entre 1990 e 2004, sobre marcadores sonográficos de anomalias cromossômicas, realizados no primeiro trimestre da gestação. A revisão inclui um total de 200.868 gestantes, das quais 871 tiveram o diagnóstico de fetos com trissomia do 21. A TN mostrou uma taxa de detecção de 76,8% para diagnóstico de trissomia do 21, com uma taxa de falso positivo de 4,2%. Quando a TN foi combinada com marcadores séricos maternos, beta hCG livre e PAPP-A, em 44.613 gestantes, a taxa de detecção de trissomia do 21 foi de 87%, com 5% de resultados falsos positivos. A Tabela 1 refere-se aos estudos prospectivos que avaliaram a sensibilidade da TN para rastreamento de trissomias. A Tabela 2 compara as taxas de detecção de diferentes abordagens para rastreamento de trissomias do 21. A revisão comenta que as diferenças entre taxas de detecção são influenciadas pela experiência e treinamento do examinador, pela técnica e *software* utilizados. A Tabela 3 descreve os estudos que utilizaram o software da Fundação de Medicina Fetal (FMF) do Reino Unido, no qual a estimativa de risco é baseada na idade materna, idade gestacional e medida da TN e que utiliza como ponto de corte a razão de probabilidade de risco. Nota-se que a sensibilidade do teste se modifica quando comparamos com os mesmos estudos descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos prospectivos de rastreamento de trissomias com a medida da TN.

Estudo/ano	Semanas gestação	N	Ponto de corte da TN	Taxa falso positivo	Taxa detecção Trissomia 21 n/N(%)
Pandya et al / 1995	10-13 <sup>+6</sup>	1.763	2,5 mm	3,4	3/4 (75)
Schwarzler et al / 1999	10-13 <sup>+6</sup>	4.523	2,5 mm	2,7	8/12 (66,7)
Schuchter et al / 2001	10-12 <sup>+6</sup>	9.342	2,5 mm	2,1	11/19 (57,9)
Wayda et al / 2001	10-13 <sup>+0</sup>	6.841	2,5 mm	4,1	17/17 (100)
Panburana et al / 2001	10-13 <sup>+6</sup>	2.067	2,5 mm	2,9	2/2 (100)
Snijders et al / 1998	10-13 <sup>+6</sup>	96.127	Percentil 95	4,4	234/326 (71,8)
Theodoropoulos et al / 1998	10-13 <sup>+6</sup>	3.550	Percentil 95	2,3	10/11 (90,9)
Zoppi et al / 2001	10-13 <sup>+6</sup>	10.111	Percentil 95	5,1	52/64 (81,3)
Gasiorek-Wiens et al / 2001	10-13 <sup>+6</sup>	21.959	Percentil 95	8,0	174/210 (82,9)
Brizot et al / 2001	10-13 <sup>+6</sup>	2.492	Percentil 95	6,4	7/10 (70)
Comas et al / 2002	10-13 <sup>+6</sup>	7.345	Percentil 95	4,9	38/38 (100)
Chasen et al / 2003	11-13 <sup>+6</sup>	2.248	Percentil 95	3,4	9/12 (75)
Szabo et al / 1995	9-12 <sup>+6</sup>	3.380	3,0 mm	1,6	27/30 (90)
Taipale et al / 1997	10-13 <sup>+6</sup>	6.939	3,0 mm	0,7	4/6 (66,7)
Pajkrt et al / 1998	10-13 <sup>+6</sup>	3.614	3,0 mm	4,2	32/46 (69,6)
Audibert et al / 2001	10-13 <sup>+6</sup>	4.130	3,0 mm	1,7	7/12 (58,3)
Rosenberg et al / 2002	12-14 <sup>+0</sup>	6.234	3,0 mm	2,8	13/21 (61,9)
Economides et al / 1998	11-14 <sup>+6</sup>	2.256	Percentil 99	0,4	6/8 (75)
Whitlow et al / 1999	11-14 <sup>+6</sup>	5.947	Percentil 99	0,7	15/23 (65,2)
<b>Total</b>		<b>200.868</b>		<b>4,2</b>	<b>669/871 (76,8)</b>

Tabela 2. Taxa de detecção de trissomia do 21 com taxas fixadas de falso positivo para diferentes abordagens de rastreamento, em uma população de 14.383 gestantes.

Método de rastreamento	Taxa de falso positivo				
	1%	2%	3%	4%	5%
Idade materna	11%	17,1%	23,2%	28%	30,5%
β-hCG e PAPP-A	26,8%	40,2%	47,6%	51,2%	59,8%
TN	64,6%	73,2%	75,6%	78%	79,3%
TN e β-hCG e PAPP-A	76,8%	79,3%	84,1%	87,8%	90,2%

Tabela 3. Estudos de rastreamento para trissomias com estimativa de risco utilizando o software da FMF com base na idade materna, idade gestacional e medida da TN.

Estudo / ano	Ponto de corte	Rastreamento positivo n / N (%)		
		Normal	Anomalias cromossômicas	
			Trissomia 21	Outras
Snijders et al / 1998	1/300	7.907/95.476 (8,3)	268/326 (82,2)	253/325 (77,8)
Theodoropoulos et al / 1998	1/300	151/3.528 (4,3)	10/11 (90,9)	11/11 (100)
Thilaganathan et al / 1999	1/300	762/9.753 (7,8)	17/21 (81)	25/28 (89,3)
Schwarzler et al / 1999	1/270	212/4.500 (4,7)	10/12 (83,3)	8/11 (72,7)
O'Callaghan et al / 2000	1/300	59/989 (6)	6/8 (75)	3/3 (100)
Brizot et al / 2001	1/300	183/2.470 (7,4)	9/10 (90)	9/12 (75)
Gasiorek-Wiens et al / 2001	1/300	2800/21.475 (13)	184/210 (87,6)	239/274 (88,2)
Sal et al / 2001	1/100	61/2.600 (2,3)	8/8 (100)	5/7 (71,4)
Zoppi et al / 2001	1/300	887/10.001 (8,9)	58/64 (90,6)	39/46 (84,8)
Prefumo et al / 2002	1/300	565/11.820 (4,8)	22/27 (81,5)	-
Chasen et al / 2003	1/300	169/2.216 (7,5)	10/12 (83,3)	15/20 (75)
<b>Total</b>		<b>13.756/164.828 (8,3)</b>	<b>602/709 (84,9)</b>	<b>607/737 (82,4)</b>



### **4.2.3 Estudos de coorte**

Os principais estudos que avaliaram a taxa de detecção da TN para trissomias foram descritos na revisão sistemática. Encontramos na literatura alguns estudos publicados a partir de 2005 que não fizeram parte da revisão sistemática. Entretanto, como todos avaliam métodos de rastreamento combinados, julgamos não haver necessidade de descrevê-los.

Outros fatores que podem afetar a acurácia da medida da TN formam avaliados e serão descritos a seguir.

### **Medida da TN por valor Delta ou múltiplos da mediana (MoM)**

Existem dois métodos para determinar se a medida da TN é normal ou não: cálculo do valor delta (Delta-TN) ou MoM. O Delta-TN é a diferença entre a TN mensurada e a espessura mediana normal para a idade gestacional. O outro método – MoM – é utilizado para resultados provenientes de testes sanguíneos: a concentração é dividida pelo valor da mediana idade-específica do marcador sérico em gestantes não afetadas. Há controvérsia se a mensuração da TN pode ser tratada como um marcador bioquímico e convertida em MoM<sup>4</sup>. Um estudo com 128.458 gestantes, comparou os dois métodos: as taxas de detecção de trissomias do 21 foram similares, entretanto, o método MoM superestimou o risco em 11 semanas e subestimou em 13 semanas. O valor de Delta-TN foi considerado mais acurado para estimar risco paciente-específico.<sup>9</sup>

### **Tamanho da imagem**

Dois estudos de série de casos prospectivos avaliaram a influência do tamanho da imagem na mensuração da TN. O primeiro<sup>10</sup>, incluiu 120 exames nos quais a imagem era ajustada para que a visão da cabeça e pescoço do feto ocupasse 60%, 100% ou 200% da tela. Houve uma variação média de 29% na medida da TN quando a ampliação era passada de 60% para 200%. O tamanho de imagem de 100% apresentou uma MoM próxima ao ideal de 1,0. O segundo estudo<sup>11</sup>, do mesmo grupo, avaliou 350 gestantes. A medida da TN foi em média 8% menor quando utilizada imagem a 200%, quando comparada à imagem de 100%, o que resultou em uma redução de 55% no número de testes positivos para síndrome de Down.

## **5. Benefícios esperados**

### **5.1 Taxa de detecção de trissomia do 21**

Revisão sistemática mostrou taxa de detecção de 76,8% com taxa de falso positivo de 4,2%.

### **5.2 Taxa de detecção de outras anomalias cromossômicas**

Revisão sistemática mostrou taxa de detecção de 82,4% com taxa de falso positivo de 8,3%.

## 6. Interpretação e Recomendações

1) Existem inúmeros estudos prospectivos que demonstram que a medida da TN é um método adequado para o rastreamento de trissomias no primeiro trimestre da gestação, tendo sua acurácia aumentada quando utilizada em conjunto com idade materna e níveis séricos maternos de beta-hCG e PAPP-A.

**(Nível de evidência A)**

2) A acurácia da medida da TN é afetada pela técnica de mensuração, posição fetal e experiência do examinador.

**(Nível de evidência A)**

3) Exames de rastreamento não estão indicados para (1) casais que não desejam saber se o feto possui anomalias cromossômicas ou para aqueles (2) que realizaram ou irão realizar exame invasivos (amniocentese ou biópsia de vilos coriônicas).

OBS: Esta recomendação revisou evidências para o rastreamento de trissomias com uso da TN, e não se aplica para o rastreamento múltiplo de outras doenças cromossômicas no 1º trimestre (p.e., OSCAR 1, que inclui a avaliação ultrassonográfica do osso nasal, diâmetro da bexiga, frequência cardíaca fetal, além da TN).

### Bibliografia

1. Sadik T, Süreyya Ö, Gülgün D. Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13:97-100.
2. Kypros H Nicolaidis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45-67.
3. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 352:343-6.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Nuchal Translucency Measurement in First Trimester Down Syndrome Screenig. Issue 100. June 2007.
5. SOGC Clinical Practice Guideline. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy. No 187, February 2007.
6. ACMG Practice Guidelines. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2008; 10(1):73-75.
7. NGC. Screening for fetal chromosomal abnormalities. Jan 2007.
8. NHS – National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline. Antenatal Care. October 2003.
9. Spencer K, et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(2): 142-8.
10. Edwards A, et al. *Prenat Diagn* 2003; 23(4): 284-6.
11. Teoh M, et al. *BJOG* 2006; 113(4):479-81.